



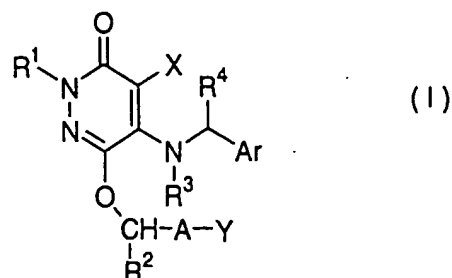
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類7 A61K 31/50, 31/501, A61P 15/10 // C07D 237/22, 401/12</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/33845</p> <p>(43) 国際公開日 2000年6月15日(15.06.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/06693</p> <p>(22) 国際出願日 1999年11月30日(30.11.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/346798 1998年12月7日(07.12.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日産化学工業株式会社 (NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.)(JP/JP) 〒101-0054 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1 Tokyo, (JP) 吉富製薬株式会社 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.)(JP/JP) 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 谷川啓造(TANIKAWA, Keizo)(JP/JP) 〒274-8507 千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社 中央研究所内 Chiba, (JP) 水波新輔智(TSURUZOE, Nobutomo)(JP/JP) 首藤典正(SHUDO, Norimasa)(JP/JP) 山下 徹(YAMASHITA, Toru)(JP/JP) 石綿紀久(ISHIWATA, Norihisa)(JP/JP) 〒349-0218 埼玉県南埼玉郡白岡町大字白岡1470 日産化学工業株式会社 生物化学研究所内 Saitama, (JP) 木戸秀明(KIDO, Hideaki)(JP/JP) 〒871-8550 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉富製薬株式会社 開発研究所内 Fukuoka, (JP)</p>		<p>戒 一(EBISU, Hajime)(JP/JP)</p> <p>林 一孝(HAYASHI, Kazutaka)(JP/JP)</p> <p>久保佳史(KUBO, Yoshiji)(JP/JP) 〒573-1153 大阪府枚方市招提大谷二丁目25番1号 吉富製薬株式会社 創薬研究所内 Osaka, (JP)</p> <p>中村憲史(NAKAMURA, Norifumi)(JP/JP) 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号 吉富製薬株式会社内 Osaka, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 津国 肇(TSUKUNI, Hajime) 〒105-0001 東京都港区虎ノ門1丁目22番12号 SVAX TSビル Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AE, AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, TZ, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: REMEDIAL AGENT FOR ERECTILE DYSFUNCTION</p> <p>(54)発明の名称 勃起不全治療薬</p> <div data-bbox="617 1260 1006 1512"> <p style="text-align: right;">(I)</p> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>An erectile dysfunction remedy which comprises as the active ingredient a 3(2H)-pyridazinone derivative represented by formula (I) or a pharmacologically acceptable salt thereof, wherein the symbols each is the same as defined in the description.</p>		

(57)要約

本発明は、式 (I) :



式中、各記号は明細書に記載のとおりである、
で表される 3 (2 H) -ピリダジノン誘導体又は薬学的に許容し得るその塩を有効成分とする勃起不全治療薬を提供する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	CW	ギニア・ビサウ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア田ユーゴスラヴィア 共和国	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TR	トルコ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CI	コートジボワール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	US	米国
CM	カメルーン	IN	インド	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IS	アイスランド	NL	オランダ	VN	ヴェトナム
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CL	キューバ	JP	日本	NZ	ニュージーランド	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	KE	ケニア	PL	ポーランド	ZW	ジンバブエ
CZ	チェコ	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク	KR	韓国				

明 細 書

勃起不全治療薬

5 技術分野

本発明は、薬学上活性を有する 3 (2 H) -ピリダジノン誘導体の勃起不全治療の用途に関する。

背景技術

- 10 特開昭 63-301870 号公報 (米国特許 4978665 号公報、欧州特許 275997 号公報)、特公平 7-107055 号公報 (米国特許 5314883 号公報、欧州特許 482208 号公報)、特開平 7-252237 号公報 (米国特許 5750523 号公報、欧州特許 742211 号公開公報) には、本発明化合物の 3 (2 H) -ピリダジノン誘導体の血小板凝集阻害剤、強心剤、血管拡張剤又は抗 SRS-A (Slow Reacting Substances Anaphylaxis) 剤としての各種血栓性疾患、鬱血性疾患、高血圧症、喘息又は即時性アレルギー疾患等の予防又は治療用途が開示されているが、勃起不全症の治療用途の可能性については全く示唆ないし言及されていない。
- 15

- また、本発明化合物の 3 (2 H) -ピリダジノン誘導体は、血小板においてホスホジエステラーゼ III (PDE III) 阻害作用とホスホジエステラーゼ V (PDE V) 阻害作用を併せ持つことが言及されている (Jpn. J. Pharmacol. vol. 67 Suppl. I, p.204 (1995))。
- 20

しかし、海綿体においては、これら酵素への阻害作用については、言及されていない。

- 25 一方、特異的 PDE III 阻害薬又は特異的 PDE V 阻害薬は勃起不全症の治療薬として有用であることが報告されている (Int. J. Impotence Res. vol. 4 Suppl. 2, p.11 (1992)、J. Urol. vol. 152, 2159-2163 (1994)、J. Urol. vol. 159, 1390-1393 (1994) 等)。しかしながら、特異的 PDE III 阻害薬と特異的 PDE V 阻害薬を併用した場合、あるいは PDE III 阻害作用と PD

E V阻害作用を併せ持つ薬物については全く示唆ないし言及されていない。

意外にも、今回、本発明に係る化合物が勃起不全症の治療に有用であること、かつ従来の治療法に比較して有用性が向上することを見出し、本発明を完成させた。

- 5 勃起不全症は、高齢化あるいはストレス、糖尿病、高脂血症などの病気を原因として、性交に十分な勃起を得ること又は持続することができないことを特徴とする疾患である。その罹病率は年々増加し、例えば米国において二千万人の勃起不全男性がいると見積もられている。

勃起不全症に対する治療法は様々であり、薬物療法も確立した治療法の一つである。

- 10 例えば、プロスタグランジン E₁ を海綿体内又は尿道内に投与する方法が行われているが、海綿体内投与においては、即効性でかつ有効率は優れているものの、陰茎の痛み及び持続性の陰茎硬直を伴う。また尿道投与は、陰茎内投与の問題点を解決した投与方法ではあるが、有効率の低下を招いている。さらにこれらの治療法はコストが高く、利便性に問題があることが大きな課題である。

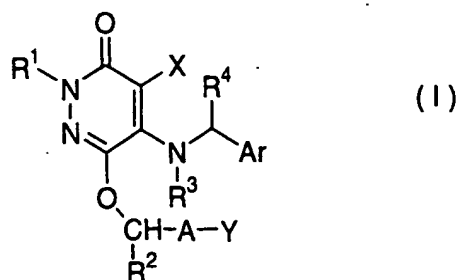
- 15 また、ミルリノンに代表される特異的 PDE III 阻害薬は、勃起不全症に対する治療薬として期待される薬物であるが、心臓及び血管等の循環器系への副作用との乖離が困難であるという課題を有している。

- 20 更に、ザプリナストあるいはシルденаフィルに代表される PDE V 阻害薬は、器質性の勃起不全症には効果があるが、心因性の勃起不全症には効果が低いといった課題を有しており、また実用的に開発されたシルденаフィルには視覚障害という副作用も報告されている。

- 25 以上のような現状から、勃起不全症に対する治療薬として更に優れた有効性と安全性を有する薬物が待ち望まれている。したがって、本発明の目的は優れた勃起不全症の治療薬を提供することである。

発明の開示

本発明は、式 (I)



式中、 R^1 は水素原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{3-4} アルケニル基又は $(CH_2)_nCO_2R^5$ を示し、 n は1から4の整数を、 R^5 は水素原子又は C_{1-4} アルキル基を示す。

R^2 は、水素原子又は C_{1-4} アルキル基を示す。

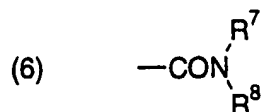
- 5 R^3 及び R^4 は、それぞれ独立に、水素原子又は C_{1-3} アルキル基を示す。

Aは、単結合、又は直鎖上の炭素原子の1つが1個の OR^2 基(R^2 は前記と同じ)で置換されていてもよい直鎖若しくは分枝鎖の C_{1-11} アルキレンを示す。

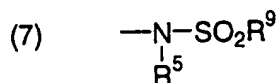
Xは、塩素原子、臭素原子、水素原子又はシアノ基を示す。

Yは、下記(1)～(13)のいずれかを示す。

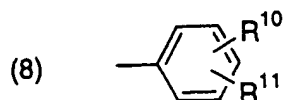
- 10 (1) CO_2R^5 (R^5 は前記と同じ)、(2) シアノ基、(3) OR^6 (R^6 は、水素原子、 C_{1-4} アルキル基又はフェニル基を示す)、(4) チエニル基、
(5) ビリジル基、



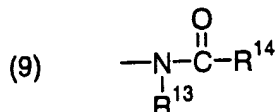
- 15 式中、 R^7 及び R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、フェニル基、チアゾリル基若しくはチアジアゾリル基を示すか、又は R^7 と R^8 が一緒になって、 C_{1-3} アルキル基若しくはフェニル基で置換されていてもよい直鎖若しくは分枝鎖の C_{2-8} アルキレンを形成するか、窒素原子と共にモルホリン環を形成する、



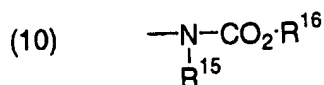
式中、R⁵は、前記に同じ；R⁹は水素原子、C₁₋₄アルキル基又はハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基を示す、



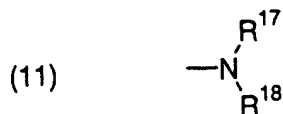
式中、R¹⁰及びR¹¹は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アシルアミノ基、OR⁵（R⁵は、前記と同じ）、NH₂SO₂R⁹（R⁹は、前記と同じ）、又はS（O）_m-R¹²（mは、0から2の整数を、R¹²は、C₁₋₄アルキル基を示す）を示す、



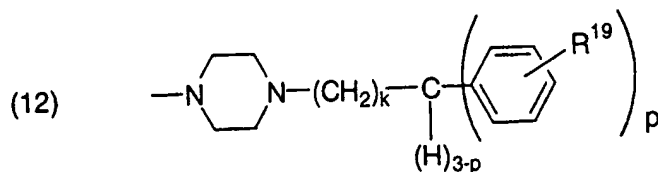
式中、R¹³は、水素原子を、R¹⁴は、フェニル基を示すか、R¹³とR¹⁴が一緒になって、直鎖のC₁₋₃アルキル基で置換されていてもよいC₂₋₈アルキレンを形成する、



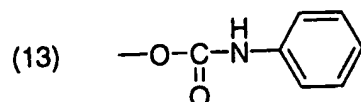
式中、R¹⁵は、水素原子又はC₁₋₄アルキル基を、R¹⁶は、C₁₋₄アルキル基を示すか、R¹⁵とR¹⁶が一緒になって、直鎖のC₁₋₃アルキル基で置換されていてもよいC₂₋₈アルキレンを形成する、



式中、R¹⁷及びR¹⁸は、それぞれ独立に、C₁₋₄アルキル基を示すか、又はR¹⁷とR¹⁸が一緒になって、直鎖のC₁₋₃アルキル基で置換されていてもよいC₂₋₈アルキレンを形成する、

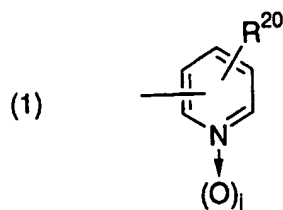


式中、 p は、1又は2を示し、 k は、0から3の整数を示し、 R^{19} は、水素原子又はハロゲン原子を示す、又は



を示す。

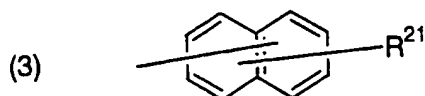
Ar は、下記の(1)～(5)のいずれかを示す。



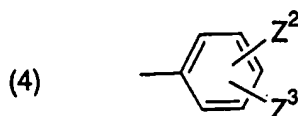
- 5 式中、 j は、0又は1を示し、 R^{20} は、水素原子、ハロゲン原子又は OR^{12} を示す(R^{12} は前記と同じ)、



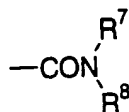
式中、 Z^1 は、酸素原子又はイオウ原子を示す、



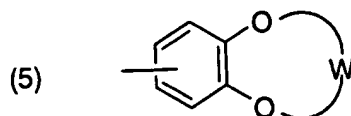
式中、 R^{21} は、水素原子又は OR^5 を示す(R^5 は前記と同じ)、



- 10 式中、 Z^2 及び Z^3 は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 OR^{22} (R^{22} は水素原子又は C_{1-8} アルキル基を示す)、 $O-A^1-Y^1$ (A^1 は直鎖若しくは分枝鎖の C_{1-8} のアルキレンを、 Y^1 は C_{1-4} アルキル基又はハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基を示す)、 CO_2R^5 (R^5 は前記と同じ)、又は、



式中、 R^7 及び R^8 は前記と同じである、を示す、又は



式中、Wは、直鎖の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよい C_{1-8} アルキレン基を形成する、を示す、

5 5 で表される3 (2H) -ピリダジノン誘導体又は薬学的に許容し得るその塩を有効成分とする勃起不全治療薬に関する。

本発明に係るピリダジノン化合物 (I) は、強力な海綿体弛緩作用及び陰茎内圧上昇作用を示し、勃起不全症の治療薬として用いることができる。

10 10 ピリダジノン化合物 (I) は、PDE III阻害作用とPDE V阻害作用を併せ持つことにより、勃起不全症の治療に有効であり、かつ従来の治療薬に比較して、有効性が大きく向上している。

さらに、PDE V阻害薬で危惧される過度の血圧低下作用に起因する副作用を軽減でき、PDE III阻害薬に認められる心臓への影響が少なく、より優れた勃起不全症の治療薬である。

15

図面の簡単な説明

第1図は、化合物Aの麻酔イヌの陰茎内圧、持続時間及びAUCに対する効果を表した図である。

20 20 第2図は、ミルリノン及びザプリナストの併用による麻酔イヌの陰茎内圧、持続時間及びAUCに対する効果を表した図である。

発明を実施するための最良の形態

以下、上記式 (I) の本発明に係る化合物における置換基である R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、X、Y、A及びArについて説明する。

25 25 R^1 の具体例としては、水素原子；メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基；

2-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基；カルボキシメチル基、2-カルボキシエチル基、3-カルボキシプロピル基、4-カルボキシブチル基、メトキシカルボニルメチル基、2-メトキシカルボニルエチル基、3-メトキシカルボニルプロピル基、4-メトキシカルボニルブチル基、エトキシカルボニルメチル基、2-エトキシカルボニルエチル基、3-エトキシカルボニルプロピル基、4-エトキシカルボニルブチル基、n-プロポキシカルボニルメチル基、i-プロポキシカルボニルメチル基、2-n-プロポキシカルボニルエチル基、2-i-プロポキシカルボニルエチル基、3-n-プロポキシカルボニルプロピル基、3-i-プロポキシカルボニルプロピル基、4-n-プロポキシカルボニルブチル基、4-i-プロポキシカルボニルブチル基、n-ブトキシカルボニルメチル基、i-ブトキシカルボニルメチル基、sec-ブトキシカルボニルメチル基、t-ブトキシカルボニルメチル基、2-n-ブトキシカルボニルメチル基、2-i-ブトキシカルボニルエチル基、2-sec-ブトキシカルボニルエチル基、2-t-ブトキシカルボニルエチル基、3-n-ブトキシカルボニルプロピル基、3-i-ブトキシカルボニルプロピル基、3-sec-ブトキシカルボニルプロピル基、3-i-ブトキシカルボニルプロピル基、4-n-ブトキシカルボニルブチル基、4-i-ブトキシカルボニルブチル基、4-sec-ブトキシカルボニルブチル基、4-t-ブトキシカルボニルブチル基等が挙げられ、好ましくは水素原子、エチル基、i-プロピル基が挙げられ、更に好ましくは水素原子を挙げることができる。

R²としては、水素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基が挙げられ、更に好ましくは水素原子、メチル基を挙げることができる。

R³及びR⁴の具体例としては、水素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基が挙げられ、好ましくは水素原子を挙げることができる。

Aは、単結合、又は直鎖上の炭素原子の1つが1個の水酸基ないしC₁₋₄アルコキシ基で置換されていてもよい直鎖若しくは分枝鎖のC₁₋₁₁アルキレンであり、具体例として、単結合；メチレン、ヒドロキシメチレン、メトキシメチレン、エトキシメチレン、プロポキシメチレン、ブトキシメチレン、エチレン、1-ヒド

- ロキシエチレン、2-ヒドロキシエチレン、1-メトキシエチレン、2-メトキシエチレン、1-エトキシエチレン、2-エトキシエチレン、1-プロポキシエチレン、2-プロポキシエチレン、1-ブトキシエチレン、2-ブトキシエチレン、プロピレン、1-ヒドロキシプロピレン、2-ヒドロキシプロピレン、3-
5 ヒドロキシプロピレン、1-メトキシプロピレン、2-メトキシプロピレン、3-メトキシプロピレン、1-エトキシプロピレン、2-エトキシプロピレン、3-エトキシプロピレン、1-プロポキシプロピレン、2-プロポキシプロピレン、3-プロポキシプロピレン、1-ブトキシプロピレン、2-ブトキシプロピレン、3-ブトキシプロピレン、ブチレン、1-ヒドロキシブチレン、2-ヒドロキシ
10 ブチレン、3-ヒドロキシブチレン、4-ヒドロキシブチレン、1-メトキシブチレン、2-メトキシブチレン、3-メトキシブチレン、4-メトキシブチレン、1-エトキシブチレン、2-エトキシブチレン、3-エトキシブチレン、4-エトキシブチレン、1-プロポキシブチレン、2-プロポキシブチレン、3-プロ
ポキシブチレン、4-プロポキシブチレン、1-ブトキシブチレン、2-ブトキシ
15 シブチレン、3-ブトキシブチレン、4-ブトキシブチレン、ペンチレン、1-ヒドロキシペンチレン、2-ヒドロキシペンチレン、3-ヒドロキシペンチレン、4-ヒドロキシペンチレン、5-ヒドロキシペンチレン、6-ヒドロキシヘキシ
レン、ヘプチレン、7-ヒドロキシヘプチレン、オクチレン、8-ヒドロキシオ
クチレン、ノニレン、9-ヒドロキシノニレン、デカニレン、10-ヒドロキシ
20 デカニレン、ウンデカニレン、11-ヒドロキシウンデカニレン、ヒドロキシメチルメチレン、エチル-ヒドロキシメチレン、ヒドロキシプロピルメチレン、メトキシメチルメチレン、メチルメチレン、エチルメチレン、プロピルメチ
レン、ジメチルメチレン、ジエチルメチレン、ジプロピルメチレン、エチル-メチ
ルメチレン、メチル-プロピルメチレン、1-ヒドロキシ-1-メチルエチレン、
25 1-エチル-1-ヒドロキシエチレン、1-ヒドロキシ-1-プロピルエチレン、1-メトキシ-1-メチルエチレン、1-ヒドロキシ-2-メチルエチレン、2-エチル-1-ヒドロキシエチレン、1-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルエチ
レン、2, 2-ジエチル-1-ヒドロキシエチレン、1-メトキシ-2, 2-ジメ
チルエチレン、2-ヒドロキシ-1-メチルエチレン、1-エチル-2-ヒドロ

- キシエチレン、2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチレン、1, 1-ジエチル
-2-ヒドロキシエチレン、2-メトキシ-1, 1-ジメチルエチレン、1-メ
チルエチレン、1, 1-ジメチルエチレン、1, 1-ジエチルエチレン、2-メ
チルエチレン、2, 2-ジメチルエチレン、1, 2-ジメチルエチレン、2, 2
5 -ジエチルエチレン、1, 1, 2, 2-テトラメチルエチレン、1-ヒドロキシ
-1-メチルプロピレン、1-メトキシ-1-メチルプロピレン、1-ヒドロキシ
-2-メチルプロピレン、1-メトキシ-2-メチルプロピレン、1-ヒドロ
キシ-3-メチルプロピレン、1-メトキシ-3-メチルプロピレン、1-ヒド
ロキシ-2, 2-ジメチルプロピレン、1-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピ
10 レン、2, 2-ジエチル-1-ヒドロキシプロピレン、1-ヒドロキシ-3, 3
-ジメチルプロピレン、1-メトキシ-3, 3-ジメチルプロピレン、3, 3-
ジエチル-1-ヒドロキシプロピレン、1-ヒドロキシ-2, 2, 3, 3-テト
ラメチルプロピレン、2-ヒドロキシ-1-メチルプロピレン、2-メトキシ-
1-メチルプロピレン、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピレン、2-メトキシ
15 -2-メチルプロピレン、2-ヒドロキシ-3-メチルプロピレン、2-メトキシ
-3-メチルプロピレン、2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルプロピレン、2
-メトキシ-1, 1-ジメチルプロピレン、1, 1-ジエチル-2-ヒドロキシ
プロピレン、2-ヒドロキシ-3, 3-ジメチルプロピレン、2-メトキシ-3,
3-ジメチルプロピレン、3, 3-ジエチル-2-ヒドロキシプロピレン、2-
20 ヒドロキシ-1, 1, 3, 3-テトラメチルプロピレン、3-ヒドロキシ-1-
メチルプロピレン、3-メトキシ-1-メチルプロピレン、3-ヒドロキシ-2
-メチルプロピレン、3-メトキシ-2-メチルプロピレン、3-ヒドロキシ-
3-メチルプロピレン、3-メトキシ-3-メチルプロピレン、3-ヒドロキシ
-1, 1-ジメチルプロピレン、3-メトキシ-1, 1-ジメチルプロピレン、
25 1, 1-ジエチル-3-ヒドロキシプロピレン、3-ヒドロキシ-2, 2-ジメ
チルプロピレン、3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピレン、2, 2-ジエチ
ル-3-ヒドロキシプロピレン、3-ヒドロキシ-3-メチルプロピレン、3-
ヒドロキシ-1, 1, 2, 2-テトラメチルプロピレン、1-メチルプロピレン、
1-エチルプロピレン、1-プロピルプロピレン、2-メチルプロピレン、2-

エチルプロピレン、2-プロピルプロピレン、3-メチルプロピレン、3-エチルプロピレン、3-プロピルプロピレン、1, 1-ジメチルプロピレン、2, 2-ジメチルプロピレン、3, 3-ジメチルプロピレン、1, 1-ジエチルプロピレン、2, 2-ジエチルプロピレン、3, 3-ジエチルプロピレン、1, 1-ジプロピルプロピレン、2, 2-ジプロピルプロピレン、3, 3-ジプロピルプロピレン、2, 2-ジメチル-1-ヒドロキシブチレン、2, 2-ジメチル-1-メトキシブチレン、3, 3-ジメチル-1-ヒドロキシブチレン、3, 3-ジメチル-1-メトキシブチレン、4, 4-ジメチル-1-ヒドロキシブチレン、4, 4-ジメチル-1-メトキシブチレン、1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシブチレン、1, 1-ジメチル-2-メトキシブチレン、3, 3-ジメチル-2-ヒドロキシブチレン、3, 3-ジメチル-2-メトキシブチレン、4, 4-ジメチル-2-ヒドロキシブチレン、4, 4-ジメチル-2-メトキシブチレン、1, 1-ジメチル-3-ヒドロキシブチレン、1, 1-ジメチル-3-メトキシブチレン、2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシブチレン、2, 2-ジメチル-3-メトキシブチレン、4, 4-ジメチル-3-ヒドロキシブチレン、4, 4-ジメチル-3-メトキシブチレン、1, 1-ジメチル-4-ヒドロキシブチレン、1, 1-ジメチル-4-メトキシブチレン、2, 2-ジメチル-4-ヒドロキシブチレン、2, 2-ジメチル-4-メトキシブチレン、3, 3-ジメチル-4-ヒドロキシブチレン、3, 3-ジメチル-4-メトキシブチレン、5, 5-ジメチルペンチレン、6, 6-ジメチルヘキシレン、7, 7-ジメチルヘプチレン、8, 8-ジメチルオクチレン等が挙げられ、好ましくは、C₁₋₅アルキレン又はその炭素鎖における ω -ジアルキル-又は ω -ヒドロキシアルキレンを挙げることができる。

Yの具体例としては、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、i-プロポキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基、i-ブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基；2-チエニル基、3-チエニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基；シアノ基；ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-

ブトキシ基、sec-ブトキシ基、t-ブトキシ基；フェノキシ基；カルバモイル基、N-メチルアミノカルボニル基、N-エチルアミノカルボニル基、N-n-プロピルアミノカルボニル基、N-i-プロピルアミノカルボニル基、N-n-ブチルアミノカルボニル基、N-i-ブチルアミノカルボニル基、N-sec-ブチルアミノカルボニル基、N-t-ブチルアミノカルボニル基；N-シクロプロピルアミノカルボニル基、N-シクロブチルアミノカルボニル基、N-シクロペンチルアミノカルボニル基、N-シクロヘキシルアミノカルボニル基、N-シクロヘプチルアミノカルボニル基、N-シクロオクチルアミノカルボニル基；N-フェニルアミノカルボニル基、N-2-チアゾリルアミノカルボニル基、N-4-チアゾリルアミノカルボニル基、N-5-チアゾリルアミノカルボニル基、N-2-チアジアゾリルアミノカルボニル基、N-5-チアジアゾリルアミノカルボニル基、1-アジリジノカルボニル基、1-アゼチジノカルボニル基、1-ピロリジノカルボニル基、1-ピペリジノカルボニル基、1-ホモピペリジノカルボニル基、1-(2,5-ジメチル)ピロリジノカルボニル基、1-(2,6-ジメチル)ピペリジノカルボニル基、1-(3-フェニル)ピロリジノカルボニル基、1-(4-フェニル)ピペリジノカルボニル基、1-モルホリノカルボニル基；N-メチル-スルホニルアミノ基、N-エチル-スルホニルアミノ基、N-n-プロピル-スルホニルアミノ基、N-i-プロピル-スルホニルアミノ基、N-n-ブチル-スルホニルアミノ基、N-i-ブチル-スルホニルアミノ基、N-sec-ブチル-スルホニルアミノ基、N-t-ブチル-スルホニルアミノ基、N-フェニル-スルホニルアミノ基、ベンゼン環上のオルト位、メタ位若しくはパラ位がメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子若しくはヨウ素原子で置換されたフェニル-スルホニルアミノ基；フェニル基、又はベンゼン環状の任意の位置にそれぞれ独立に1又は2個のメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、メチル-スルホニルアミノ基、エチル-スルホニルアミノ基、n-プロピル-

- ルスルホニルアミノ基、i-プロピルスルホニルアミノ基、n-ブチルスルホニルアミノ基、i-ブチルスルホニルアミノ基、sec-ブチルスルホニルアミノ基、t-ブチルスルホニルアミノ基、フェニルスルホニルアミノ基、ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、t-ブトキシ基、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、i-プロピルチオ基、n-ブチルチオ基、i-ブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、t-ブチルチオ基、メチルスルホキシ基、エチルスルホキシ基、n-プロピルスルホキシ基、i-プロピルスルホキシ基、n-ブチルスルホキシ基、i-ブチルスルホキシ基、sec-ブチルスルホキシ基、t-ブチルスルホキシ基、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、n-プロピルスルホニル基、i-プロピルスルホニル基、n-ブチルスルホニル基、i-ブチルスルホニル基、sec-ブチルスルホニル基若しくはt-ブチルスルホニル基で置換されたモノ-若しくはジ-置換フェニル基；又はベンゾイルアミノ基、1-(2-オキソ)アゼチジニル基、1-(2-オキソ)ピロリジニル基、1-(2-オキソ)ピペリジニル基、1-(2-オキソ)ホモピペリジニル基、1-(2-オキソ-3, 3-ジメチル)ピロリジニル基、1-(2-オキソ-4, 4-ジメチル)ピロリジニル基、1-(2-オキソ-5, 5-ジメチル)ピロリジニル基；N-メトキシカルボニルアミノ基、N-エトキシカルボニルアミノ基、N-n-プロポキシカルボニルアミノ基、N-i-プロポキシカルボニルアミノ基、N-n-ブトキシカルボニルアミノ基、N-i-ブトキシカルボニルアミノ基、N-sec-ブトキシカルボニルアミノ基、N-t-ブトキシカルボニルアミノ基、3-(2-オキソ)オキサゾリジニル基、3-(2-オキソ-5, 5-ジメチル)オキサゾリジニル基、3-(2-オキソ-4, 4-ジエチル)オキサゾリジニル基、3-(2-オキソ-5, 5-ジエチル)オキサゾリジニル基、又はメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基が任意に組み合わされたN, N-ジアルキル置換アミノ基、1-アゼチジノ基、1-ピロリジノ基、1-ピペリジノ基、1-(2, 5-ジメチル)ピロリジノ基、1-(3, 4-ジメチル)ピロリジノ基、1-(4, 4-ジメチル)ピペリジノ基、1-(4-ベンジ

ル) ピペラジノ基、1-(4-ジフェニルメチル) ピペラジノ基、又はベンゼン環上のオルト位、メタ位若しくはパラ位がフッ素原子、塩素原子、臭素原子若しくはヨウ素原子で置換された1-(4-置換ベンジル) ピペラジニル基又は1-(4-ジ置換フェニルメチル) ピペラジニル基；フェニルアミノカルボニルオキシ基、又は上記で説明したN-置換アミノカルボニル基類に鎖状又は環状アルキル基、フェニル基、チアゾリル基又はチアジアゾリル基が任意の組み合わせで置換されたN, N-ジ置換アミノカルボニル基、又は上記で説明したアルキルスルホニルアミノ基、フェニルスルホニルアミノ基類又はアルコキシカルボニルアミノ基類の窒素原子上にさらに直鎖若しくは分枝鎖のC₁₋₄アルキル基が置換されたN-アルキル-アルキルスルホニルアミノ基類、N-アルキル-フェニルスルホニルアミノ基類若しくはN-アルキル-アルコキシカルボニルアミノ基類等が挙げられる。

Xの具体例としては、水素原子、塩素原子、臭素原子及びシアノ基が挙げられ、好ましくは塩素原子、臭素原子及びシアノ基が挙げられる。

Arの具体例としては、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、ピリジン環上の2位、3位、4位、5位又は6位がフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、t-ブトキシ基で置換された置換2-ピリジル基、3-ピリジル基若しくは4-ピリジル基、又は上記で説明したピリジル基又は置換ピリジル基が対応するN-オキシドピリジル基、2-フリル基、3-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、ナフタレン環上の任意の位置がヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、sec-ブトキシ基若しくはt-ブトキシ基で置換された1-ナフチル基若しくは2-ナフチル基；又は任意の位置及び組合せで次に示す1~2個の置換基で置換された置換フェニル基類が挙げられる。その置換基の具体例としては、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、水酸基、直鎖若しくは分枝鎖のC₁₋₈アルコキシ

- 基、又は互いに隣り合った2個の置換基が一緒になったメチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、プロピレンジオキシ基；又は $O-A^1-Y^1$ 基が挙げられる。ここで、 A^1 は、直鎖又は分枝鎖の C_{1-8} アルキレンを示し、 Y^1 はフェニル基、ベンゼン環状のオルト位、メタ位若しくはパラ位がメチル基、エチル基、 n -プロピル基、 i -プロピル基、 n -ブチル基、 i -ブチル基、 sec -ブチル基、 t -ブチル基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子若しくはヨウ素原子で置換された置換フェニル基、又は前記の Y の項で説明したカルボキシル基、アルコキシカルボニル基、1-環状アミノカルボニル基、1-モルホリノカルボニル基又は水素原子、直鎖、分枝鎖若しくは環状のアルキル基、フェニル基、チアゾリル基又はチアジアゾリル基、のうちの2個の置換基が任意の組合せで窒素原子に置換したカルバモイル基、 N -置換若しくは N 、 N -ジ置換アミノカルボニル基を示す。

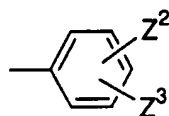
このうち、好ましいものとしては、3-ピリジル基、3-置換-4-メトキシフェニルタイプを挙げることができるが、本発明はこれら具体例によって何ら限定されるものではない。

- 15 なお、上記説明において、 n はノルマル、 i はイソ、 sec はセカンダリー、 t はターシャリーを意味する。

本発明に用いられる式(I)で示した好ましい化合物としては、以下のものが挙げられる。

- (1) R^1 が、水素原子であり、 X が、塩素原子又は臭素原子であり、 R^3 及び R^4 が、水素原子である式(I)で表される勃起不全治療薬。

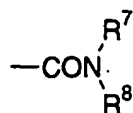
(2) Ar が、ピリジル基、 N -オキシピリジル基、又は



- 式中、 Z^2 及び Z^3 は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基又は OR^{22} (R^{22} は水素原子又は C_{1-8} アルキル基を示す)で表されるフェニル基である、上記(1)記載の勃起不全治療薬。

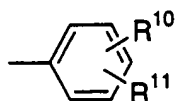
(3) Y が、

15



式中、 R^7 及び R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基若しくはフェニル基を示すか、又は R^7 と R^8 が一緒になって C_{1-3} アルキル基若しくはフェニル基で置換されていてもよい C_{2-8} アルキレンを形成するか、窒素原子と共にモルホリン環を形成する、

5 で表されるカルバモイル基、又は



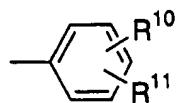
式中、 R^{10} 及び R^{11} は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アシルアミノ基、 OR^5 (R^5 は、水素原子又は C_{1-4} アルキル基を示す)、 NHSO_2R^9 (R^9 は、水素原子、 C_{1-4} アルキル基又はハロゲン原子で
10 置換されていてもよいフェニル基を示す)、又は $\text{S}(\text{O})_m-\text{R}^{12}$ (m は、0から2の整数を、 R^{12} は、 C_{1-4} アルキル基を示す)を表す、

で表されるフェニル基である、上記(1)～(3)のいずれかに記載の勃起不全治療薬。

(4) Ar が、ピリジル基、 N -オキシピリジル基、又は OR^{22} (R^{22} は C_{1-4}
15 アルキル基を示す)で置換されていてもよいフェニル基である、上記(1)又は(2)記載の勃起不全治療薬。

(5) A が、直鎖上の炭素原子の1つが1個の水酸基($-\text{OH}$)で置換されていてもよい直鎖若しくは分枝鎖の C_{1-8} のアルキレンである、上記(1)～(4)のいずれかに記載の勃起不全治療薬。

20 (6) Y が、



式中、 R^{10} 及び R^{11} は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アル

キル基、 C_{1-4} アシルアミノ基、 OR^5 (R^5 は、水素原子又は C_{1-4} アルキル基を示す)、 $NHSO_2R^9$ (R^9 は、水素原子、 C_{1-4} アルキル基又はハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基を示す)、又は $S(O)_m-R^{12}$ (m は、0から2の整数を、 R^{12} は、 C_{1-4} アルキル基を示す)、

- 5 で表されるフェニル基である、上記(1)～(5)のいずれかに記載の勃起不全治療薬。

(7) Yが、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基である、上記(6)記載の勃起不全治療薬。

- 10 (8) Arが、3-ピリジル基である、上記(4)～(7)のいずれかに記載の勃起不全治療薬。

(9) 式(I)で表される化合物が、4-ブロモ-6-[3-(4-クロロフェニル)プロポキシ]-5-(3-ピリジルメチルアミノ)-3(2H)-ピリダジノン、又は4-ブロモ-6-[3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロポキシ]-5-(3-ピリジルメチルアミノ)-3(2H)-ピリダジノンである、式(I)記載の勃起不全治療薬。

本発明におけるピリダジノン化合物(I)及びその薬理学的に許容される塩には、立体及び光学異性体も包含される。

- 20 ピリダジノン化合物(I)及びその薬理学的に許容される塩は、公知化合物であり、当該化合物は、例えば特開昭63-301870号公報(米国特許4978665号公報、欧州特許275997号公報)、特公平7-107055号公報(米国特許5314883号公報、欧州特許482208号公報)、特開平7-252237号公報(米国特許5750523号公報、欧州特許742211号公開公報)に開示の方法等により製造することができる。

- 25 本発明のピリダジノン誘導体(I)及びその薬理学的に許容される塩は、ヒト、イヌ、ウシ、ウマ、ウサギ、マウス、ラット等の哺乳動物に対して、優れた勃起不全症治療効果を有する。

本発明に係るピリダジノン誘導体(I)又はその薬理学的に許容される塩の投与量は、患者の年齢、体重、症状の程度によって適宜選択すればよく、通常、ヒト成人に対しては0.001mg～5g/日、好ましくは0.005～1000mg

／日であり、これを1日1～数回に分けて投与する。

- 本発明に係るピリダジノン誘導体（I）又はその薬理学的に許容される塩の投与形態としては、注射剤（皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内注射）、軟膏剤、坐剤、エアゾール剤等による非経口投与、又は錠剤、カプセル剤、顆粒剤、丸剤、
5 散剤、トローチ剤、チュウアブル剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁液剤等による経口投与を挙げることができる。経口投与が好ましい。

本発明に係る化合物は、製薬の慣用手段によって投与用に製剤化される。

- 経口投与用の錠剤、カプセル剤、顆粒剤、丸剤は、散剤、トローチ剤、チュウアブル剤、賦形剤（例えば白糖、乳糖、ブドウ糖、でんぷん、マンニット等）、
10 結合剤（例えばシロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガント、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン等）、崩壊剤（例えばでんぷん、カルボキシメチルセルロース又はそのカルシウム塩、微結晶セルロース、ポリエチレングリコール等）、滑沢剤（例えばタルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、シリカ等）、潤滑剤（例えばラウリル酸ナトリウム、グリセ
15 ロール等）等を使用して常套手段により調製される。

- また、注射剤、エアゾール剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁液剤等は、活性成分の溶剤（例えば水、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、プロピレングリコール、1，3－ブチレングリコール、ポリエチレングリコール等）、界面活性剤（例えばソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、水素添加ヒマシ油のポリオキシエチレンエーテル、レシチン等）、懸濁剤（例えばカルボキシメチルナトリウム塩、メチルセルロース等のセルロース誘導体、トラガント、アラビアゴム等の天然ゴム類等）、保存剤（例えばパラオキシ安息香酸のエステル、塩化ベンザルコニウム、ソルビン酸塩等）等を使用して常套手段により調製される。坐剤
20 は、例えばカカオ脂、ポリエチレングリコール、ラノリン、脂肪酸トリグリセライド、ココナット油等を使用して常套手段により調製される。

経皮吸収型製剤である軟膏には、例えば白色ワセリン、流動パラフィン、高級アルコール、マクロゴール軟膏、親水軟膏、水性ゲル基剤等が用いられる。

以下、本発明を詳細に説明するため実験例及び実施例を挙げるが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

試薬として、常法に従って製造された化合物A（4-ブromo-6-[3-(4-クロロフェニル)プロポキシ]-5-(3-ピリジルメチルアミノ)-3(2H)-ピリダジノン塩酸塩）及び化合物B（4-ブromo-6-[3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロポキシ]-5-(3-ピリジルメチルアミノ)-3(2H)-ピリダジノン塩酸塩）を使用した。他の試薬は市販品を用いた。

麻酔イヌ陰莖内投与による陰莖内圧に対する作用

体重約 10 kg の雄性ビーグル犬をペントバルビタールナトリウム 35 mg/kg 静脈内投与により麻酔した後、保温マット (SMS-2000J, Medical System Inc.) 上に背位に固定し、気管にカニューレを挿入した。右陰茎海綿体に内圧測定用に 23 G の翼付針を挿入し、圧トランスデューサー (Statham P-50; Gould 社) を介し血圧測定用アンプ (AP-641G; 日本光電) にて陰茎内圧を測定した。さらに根幹の右陰茎海綿体に薬物投与用に 23 G の翼付針を挿入し、ニトロプルシッドナトリウム (SNP: 10^{-4} あるいは 10^{-3} mol/L, 0.5 ml) を陰茎内投与して、陰茎内圧の上昇が確認された段階で被験薬物を投与した。なお、化合物 A 及びミルリノン はジメチルスルホキシド-エタノール-生理食塩液 (1:2:30) で調製した。ザプリナストは 1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液で溶解し、1 mol/L 塩酸で pH を 9.5 付近にした溶液を用いた。

化合物Aについては、0.5mlの容量で、0.243, 0.729, 2.43, 7.29, 24.3, 72.9 $\mu\text{g/body}$ (10^{-6} , 3×10^{-6} , 10^{-5} , 3×10^{-5} , 10^{-4} , $3 \times 10^{-4} \text{mol/L}$)の化合物Aを低用量から投与し、直接作用を検討した。

ミルリノンは、 $106 \mu\text{g/body}$ (10^{-3}mol/L) を、ザプリナストは、 $136 \mu\text{g/body}$ (10^{-3}mol/L) を各 0.5ml の容量で投与し、併用投与による効果を検討した。

陰茎内圧はポリグラフ (RM-6000, 日本光電) に入力し、熱ペン式レコーダー上に連続記録すると共に、循環動態解析システム (MP100WS, BIOPAC System) を介して、循環動態解析ソフト (MP/VAS 3 ver. 1.0 beta 4.2, Physio-Tech Co. Ltd) によりコンピュータ (Macintosh Performa 5260, Apple) の外部記憶装置
5 (ハードディスク) に記録採取し、得られたデータより循環動態解析ソフトを用いて最大変化率、持続時間及び陰茎内圧下面積 (AUC) を算出した。

得られた値は平均値±標準誤差 (S. E.) で表し、以下の統計処理を行った。化合物 A の効果については、溶媒群を対照にして Dunnett 法で検定した。ミルリノンとザプリナストの併用効果は二元配置分散分析にて解析した。いずれの
10 検定においても $P < 0.05$ を統計上有意とした。

結果を第 1 図及び第 2 図に示す。

i) 陰茎内圧に対する直接効果

化合物 A は、 $0.243 \sim 72.9 \mu\text{g/body}$ ($10^{-6} \sim 3 \times 10^{-4} \text{mol/L}$) まで、ほぼ用量依存性に陰茎内圧を上昇させた。最大変化率及び持続時間について
15 は $2.43 \mu\text{g/body}$ (10^{-5}mol/L) 以上で有意な効果が認められた。その結果、AUC も同様の効果が認められた (第 1 図)。

なお、第 1 図において、* は、溶媒群を対照として Dunnett 検定を行った結果、 $p < 0.05$ で有意差があったことを示す。

また、第 1 図において、** は、溶媒群を対照として Dunnett 検定を行った結果、 $p < 0.01$ で有意差があったことを示す。
20

ii) ミルリノン及びザプリナストの併用投与による効果

ミルリノン $106 \mu\text{g/body}$ (10^{-3}mol/L) 及びザプリナスト $136 \mu\text{g/body}$ (10^{-3}mol/L) の併用投与により、それぞれの単独投与に比べ顕著に陰茎内圧が上昇し、持続時間及び AUC において有意な相乗的效果が認められた (第 2
25 図)。

なお、第 2 図において、** は、ミルリノン又はザプリナストの単独投与に対し、二元配置分散分析を行った結果、 $p < 0.01$ で有意差があったことを示す。

実験例 2

ウサギ摘出海綿体におけるノルエピネフリン収縮に対する弛緩作用

- ウサギをペントバルビタールナトリウム麻酔下頸動脈切断により放血致死させた。直ちに陰茎を摘出し、混合ガス（95%酸素+5%二酸化炭素）を十分に通気したKrebs-Henseleit液（組成（mmol/L）：NaCl 118.4, KCl 4.7, CaCl₂ 2.5, MgSO₄ 1.2, KH₂PO₄ 1.2, NaHCO₃ 25.0, グルコース11.1）中に移した。陰茎は、周辺組織を切除した後、正中線の延長線を境界として尿道が半分ずつ入るように縦に2つに切断した。標本は、37℃に維持したオルガンバス20mlの栄養液中に0.5g（約5mN）の静止張力を負荷して、FDピックアップ（TB-611T, 日本光電）に懸垂した。収縮張力はキャリアアンプ（AP-621G, 日本光電）により増幅後、熱ペン書きレコーダー（WT-685G, 日本光電）上に等尺性収縮として記録した。栄養液を20分毎に2回置換して平衡化した後、ノルエピネフリン1 μ mol/Lの収縮反応を観察することにより標本毎の反応性を確認した。収縮が安定した後、栄養液を交換することにより洗浄し、さらに20分毎に2回栄養液を置換して平衡化した。
- 15 まず、ノルエピネフリン（終濃度1 μ mol/L）を添加し、標本を収縮させた。この時点で安定した張力が得られたものを実験に用いた。薬物は10倍比で累積投与し、反応を観察した。最大弛緩反応は、塩酸ババベリン（終濃度100 μ mol/L）適用により求めた。

- ノルエピネフリン添加時の張力を抑制率0%、塩酸ババベリン添加による最大弛緩反応時の張力を抑制率100%とし、各濃度における抑制率を算出し、50%抑制濃度（IC₅₀）値を算出した。
- 20

結果を第1表及び第2表に示した。

i) ウサギ摘出海綿体におけるノルエピネフリン収縮に対する直接弛緩作用

- いずれの薬物も用量依存的な弛緩作用を示した。各化合物のIC₅₀値は下表の通りであった。化合物Aの作用が最も強力であった。
- 25

第1表

	IC ₅₀ (μ mol/L)
化合物A	0.33
5 化合物B	1.59
ミルリノン	5.8
ザブリナスト	5.5

- ii) SNP及びN-オメガ-ニトロ-L-アルギニンメチルエステル(L-NAME)存在下での、ウサギ摘出海綿体におけるノルエピネフリン収縮に対する弛緩作用

化合物Aの作用はSNP(1nmol/L)の前処置により約2倍増強され、L-NAME(1mmol/L)の前処置によって約1/2に低下した。一方、ザブリナストの作用はL-NAME(1mmol/L)の前処置によって1/18以下に減弱された。

第2表

	IC ₅₀ (μ mol/L)
化合物A	0.33
20 化合物A+SNP	0.15
化合物A+L-NAME	0.77
ザブリナスト	5.5
ザブリナスト+L-NAME	>100

25 実験例3

ウサギ摘出胸部大動脈におけるノルエピネフリン収縮に対する弛緩作用

胸部大動脈を摘出し、らせん標本とした点と、1g(約10mN)の静止張力を負荷した点を除いて、実験例2と同様な方法で行った。

結果を第3表及び第4表に示した。

i) ウサギ摘出胸部大動脈におけるノルエピネフリン収縮に対する直接弛緩作用
化合物Aは用量依存的な弛緩作用を示し、そのIC₅₀値は2.65 μ mol/Lであつた。実験例2における海綿体に対する作用と比較したとき、大動脈に対する

5 作用より海綿体に対する作用の方が約8倍強力であつた。

第3表

	IC ₅₀ (μ mol/L)
大動脈	2.65
10 海綿体	0.33

ii) SNP存在下でのウサギ摘出胸部大動脈におけるノルエピネフリン収縮に対する弛緩作用

化合物Aの作用は、SNP (1nmol/L) の前処置により全く影響を受けず、実
15 験例2における海綿体に対する作用とは異なる結果であつた。

第4表

	IC ₅₀ (μ mol/L)	
	海綿体	大動脈
化合物A	0.33	2.65
20 化合物A + SNP	0.15	2.71

実験例4

モルモット摘出心筋に対する作用

ハートレー系雄性モルモットを放血致死させた後、心臓を摘出し、混合ガス
25 (95%酸素+5%二酸化炭素)を十分に通気したKrebs-Henseleit液中に移した。心臓は速やかに心房、心室に分離した後、右心室からの乳頭筋標本及び右心房標本を作成した。標本は、31℃に維持したオルガンバスの栄養液中に0.5 g (約5mN) の静止張力を負荷して、FDピックアップ (TB-611T, 日本光電)

に懸垂した。

右心房の自動収縮は、ひずみ圧力アンブ (AP-600G, 日本光電) により増幅後、瞬時心拍計ユニット (AT600G, 日本光電) を介してレコーダー上に張力、拍動数を記録した。乳頭筋は、双極白金電極を介して電気刺激装置 (SEN-3201, 日本光電) により矩形波電気刺激を加え、発生する張力をひずみ圧力アンブ (AP-600G, 日本光電) により増幅後、レコーダー上に記録した。

右心房標本は、栄養液を20分毎に2回置換して平衡化した後、イソプロテレノール $0.1 \mu\text{mol/L}$ の拍動数を観察することにより標本毎の反応性を確認した。拍動数が安定した後、栄養液を交換することにより洗浄し、さらに20分毎に2回栄養液を置換して平衡化した。薬物は累積的に投与し、反応を観察した。薬物の作用は、イソプロテレノールによる最大反応と薬物投与前の差を100%とし、薬物による変化率を求め、この変化率から拍動数に対する30%作用濃度 EC_{30} 値を算出した。

乳頭筋標本は、栄養液を20分毎に2回置換して平衡化した後、イソプロテレノールを累積的に投与 (最終濃度: $0.03 \mu\text{mol/L}$) し、収縮力を観察することにより標本毎の反応性を確認した。同様の操作をもう一度繰り返した後、さらに20分毎に2回栄養液を置換して平衡化した。薬物は累積的に投与し、反応を観察した。薬物の作用は、2回目のイソプロテレノールによる最大反応と薬物投与前の差を100%とし、薬物による変化率を求め、この変化率から収縮力に対する30%作用濃度 EC_{30} 値を算出した。

結果を第5表に示した。

i) モルモット摘出心筋に対する作用

化合物Aは、 $30 \mu\text{mol/L}$ までの濃度において、心拍数及び収縮力を30%以上に増加させなかった。一方、ミルリノンは、拍動数及び収縮力に対する EC_{30} 値がそれぞれ $11.7 \mu\text{mol/L}$ 、 $33.9 \mu\text{mol/L}$ であり、心臓への影響が認められた。

実験例2における海綿体に対する作用と比較したとき、ミルリノンの心臓に対する作用は海綿体に対する作用の約1/2であったのに対し、化合物Aの心臓に対する作用は海綿体に対する作用の1/90以下であった。

第5表

		EC ₃₀ (μmol/L)	
		心拍数	心収縮力
5	化合物A	>30	>30
	ミルリノン	11.7	33.9

以上の実験結果より、次のことが判明した。

- 10 本発明に係るピリダジノン化合物（I）は、麻酔イヌ陰茎内投与において陰茎内圧を上昇させ、また、ウサギ摘出海綿体弛緩作用を示したことから、勃起不全症の治療に有効であることが示唆された。

- 麻酔イヌにおいて、PDE III阻害薬ミルリノンとPDE V阻害薬ザプリナストの併用により、相乗的な効果が認められた。このことから、本発明に係る
15 ピリダジノン化合物（I）の強力な陰茎内圧上昇作用には、PDE III阻害作用とPDE V阻害作用を併せ持つことが関与している可能性が示唆された。さらに、PDE III阻害薬とPDE V阻害薬の併用療法により、有効性が大きく向上することが明らかとなった。

- 本発明に係るピリダジノン化合物（I）は、PDE V阻害薬ザプリナストと
20 比較して、一酸化窒素合成阻害薬L-NAMEの影響を受けにくいことから、PDE V阻害薬で効果の低い心因性の勃起不全症にも有効である可能性が示唆された。

- 本発明に係るピリダジノン化合物（I）は、グアニル酸シクラーゼ活性化能を有する一酸化窒素供与体SNPとの併用において、海綿体では作用が増強される
25 が、大動脈では増強効果がみられないことから、PDE V阻害薬に危惧される過度の血圧低下に起因する副作用を軽減できる可能性が示唆された。

本発明に係るピリダジノン化合物（I）は、心臓への影響がほとんど観察されず、PDE III阻害薬に認められる心拍数と収縮力の増加等の心臓への影響が

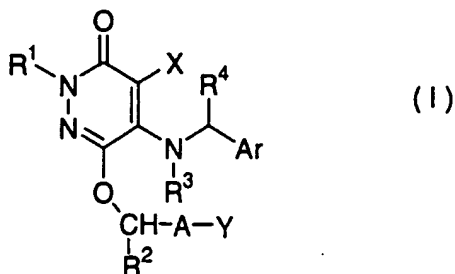
軽微であると考えられる。

産業上の利用可能性

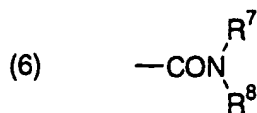
- 本発明に係るピリダジノン化合物（I）は、PDE III阻害作用とPDE
- 5 V阻害作用を併せ持ち、勃起不全症治療薬として有用であり、かつ従来の治療法に比較して有用性が向上する。

請求の範囲

1. 式(I)

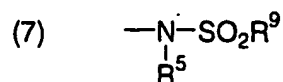


- 5 式中、 R^1 は水素原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{3-4} アルケニル基又は $(CH_2)_n C O_2 R^5$ 、ここで、 n は1から4の整数を、 R^5 は水素原子又は C_{1-4} アルキル基を示す、を示し、
- R^2 は、水素原子又は C_{1-4} アルキル基を示し、
- R^3 及び R^4 は、それぞれ独立に、水素原子又は C_{1-3} アルキル基を示し、
- 10 Aは、単結合、又は直鎖上の炭素原子の1つが1個の OR^2 基、ここで、 R^2 は前記と同じである、で置換されていてもよい直鎖若しくは分枝鎖の C_{1-11} アルキレンを示し、
- Xは、塩素原子、臭素原子、水素原子又はシアノ基を示し、
- Yは、(1) $CO_2 R^5$ 、ここで、 R^5 は前記と同じである、(2) シアノ基、
- 15 (3) OR^6 、ここで、 R^6 は、水素原子、 C_{1-4} アルキル基又はフェニル基を示す、(4) チエニル基、(5) ピリジル基、

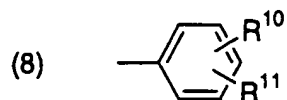


- 式中、 R^7 及び R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、フェニル基、チアゾリル基若しくはチアジアゾリル基を示すか、
- 20 又は R^7 と R^8 が一緒になって、 C_{1-3} アルキル基若しくはフェニル基で置換されていてもよい直鎖若しくは分枝鎖の C_{2-8} アルキレンを形成するか、窒素原子と

共にモルホリン環を形成する、

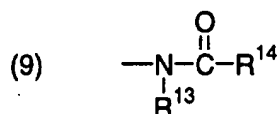


式中、 R^5 は、前記と同じであり； R^9 は水素原子、 C_{1-4} アルキル基又はハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基を示す、

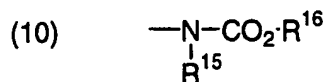


5.

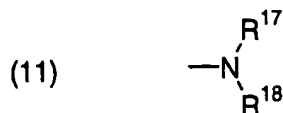
式中、 R^{10} 及び R^{11} は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アシルアミノ基、 OR^5 、ここで、 R^5 は、前記と同じである、 NHSO_2R^9 、ここで、 R^9 は、前記と同じである、又は $\text{S}(\text{O})_m\text{---R}^{12}$ 、ここで、 m は、0から2の整数を、 R^{12} は、 C_{1-4} アルキル基を示す、を示す、



- 10 式中、 R^{13} は、水素原子を、 R^{14} は、フェニル基を示すか、 R^{13} と R^{14} が一緒になって、直鎖の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよい C_{2-8} アルキレンを形成する、

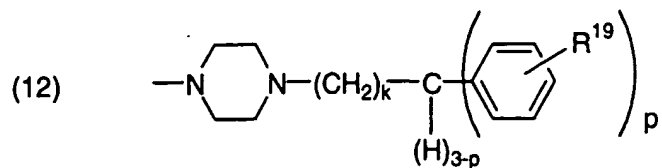


- 15 式中、 R^{15} は、水素原子又は C_{1-4} アルキル基を、 R^{16} は、 C_{1-4} アルキル基を示すか、 R^{15} と R^{16} が一緒になって、直鎖の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよい C_{2-8} アルキレンを形成する、

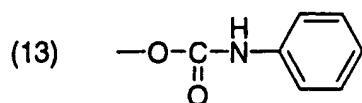


式中、 R^{17} 及び R^{18} は、それぞれ独立に、 C_{1-4} アルキル基を示すか、又は R^{17}

と R¹⁸が一緒になって、直鎖の C₁₋₃アルキル基で置換されていてもよい C₂₋₈アルキレンを形成する、

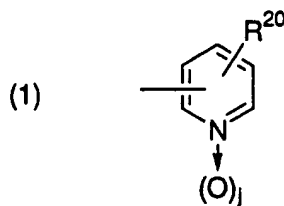


式中、p は、1 又は 2 を示す。k は、0 から 3 の整数を示す。R¹⁹は、水素原子
5 又はハロゲン原子を示す、又は

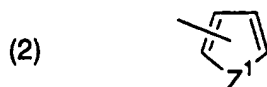


を示し；

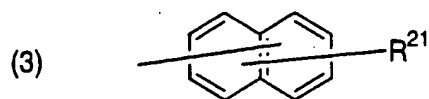
Ar は、



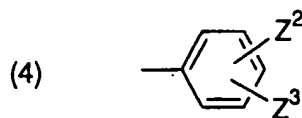
10 式中、j は、0 又は 1 を示す。R²⁰は、水素原子、ハロゲン原子又は OR¹²、こ
こで、R¹²は前記と同じである、を示す、



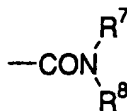
式中、Z¹は、酸素原子又はイオウ原子を示す、



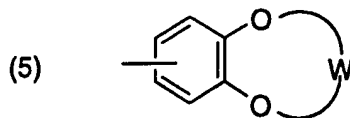
15 式中、R²¹は、水素原子又は OR⁵、ここで、R⁵は前記と同じである、を示す、



式中、 Z^2 及び Z^3 は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 OR^{22} 、ここで、 R^{22} は水素原子又は C_{1-8} アルキル基を示す、 $O-A^1-Y^1$ 、ここで、 A^1 は直鎖若しくは分枝鎖の C_{1-8} のアルキレンを、 Y^1 は C_{1-4} アルキル基又はハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基を示す、 CO_2R^5 又は



式中、 R^5 、 R^7 及び R^8 は前記と同じである、を示す、又は

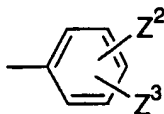


式中、 W は、直鎖の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよい C_{1-8} アルキレンを形成する、を示す、

で表される 3 (2 H) -ピリダジノン誘導体又は薬学的に許容し得るその塩を有効成分とする勃起不全治療薬。

2. R^1 が、水素原子であり、 X が、塩素原子又は臭素原子であり、 R^3 及び R^4 が、水素原子である、請求の範囲第 1 項記載の勃起不全治療薬。

15 3. Ar が、ピリジル基、 N -オキシピリジル基又は

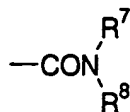


式中、 Z^2 及び Z^3 は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} ア

ルキル基又はOR²²を示し、ここで、R²²は水素原子又はC₁₋₈アルキル基を示す、

で表されるフェニル基である、請求の範囲第1又は2項記載の勃起不全治療薬。

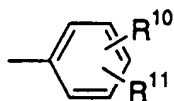
4. Yが、



5

式中、R⁷及びR⁸は、それぞれ独立に、水素原子、C₁₋₄アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基若しくはフェニル基を示すか、又はR⁷とR⁸が一緒になって、C₁₋₃アルキル基若しくはフェニル基で置換されていてもよいC₂₋₈アルキレンを形成するか、窒素原子と共にモルホリン環を形成する

10 で表されるカルバモイル基、又は



15 式中、R¹⁰及びR¹¹は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アシルアミノ基、OR⁵、ここで、R⁵は、水素原子又はC₁₋₄アルキル基を示す、NHSO₂R⁹、ここで、R⁹は、水素原子、C₁₋₄アルキル基、又はハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基を示す、又はS(O)_m-R¹²、ここで、mは、0から2の整数を、R¹²は、C₁₋₄アルキル基を示す、を示す、

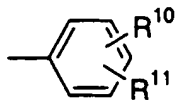
で表されるフェニル基である、請求の範囲第1～3項のいずれか1項記載の勃起不全治療薬。

20 5. Arが、ピリジル基、N-オキシピリジル基、又はOR²²、ここで、R²²はC₁₋₄アルキル基を示す、で置換されていてもよいフェニル基である、請求の範囲第3項記載の勃起不全治療薬。

6. Aが、直鎖上の炭素原子の1つが1個の水酸基(-OH)で置換されていてもよい直鎖若しくは分枝鎖のC₁₋₈のアルキレンである、請求の範囲第1～5

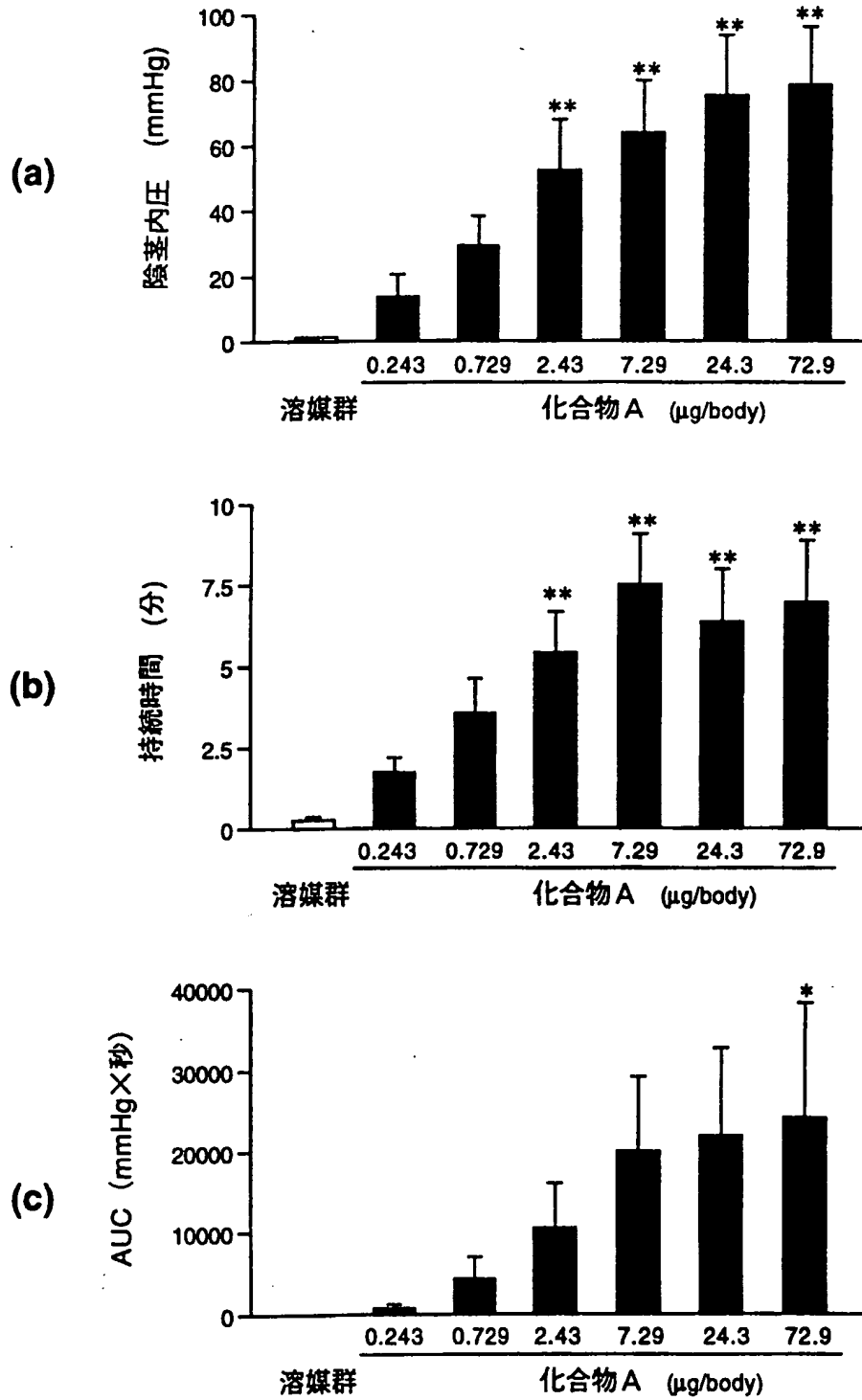
項のいずれか1項記載の勃起不全治療薬。

7. Yが、

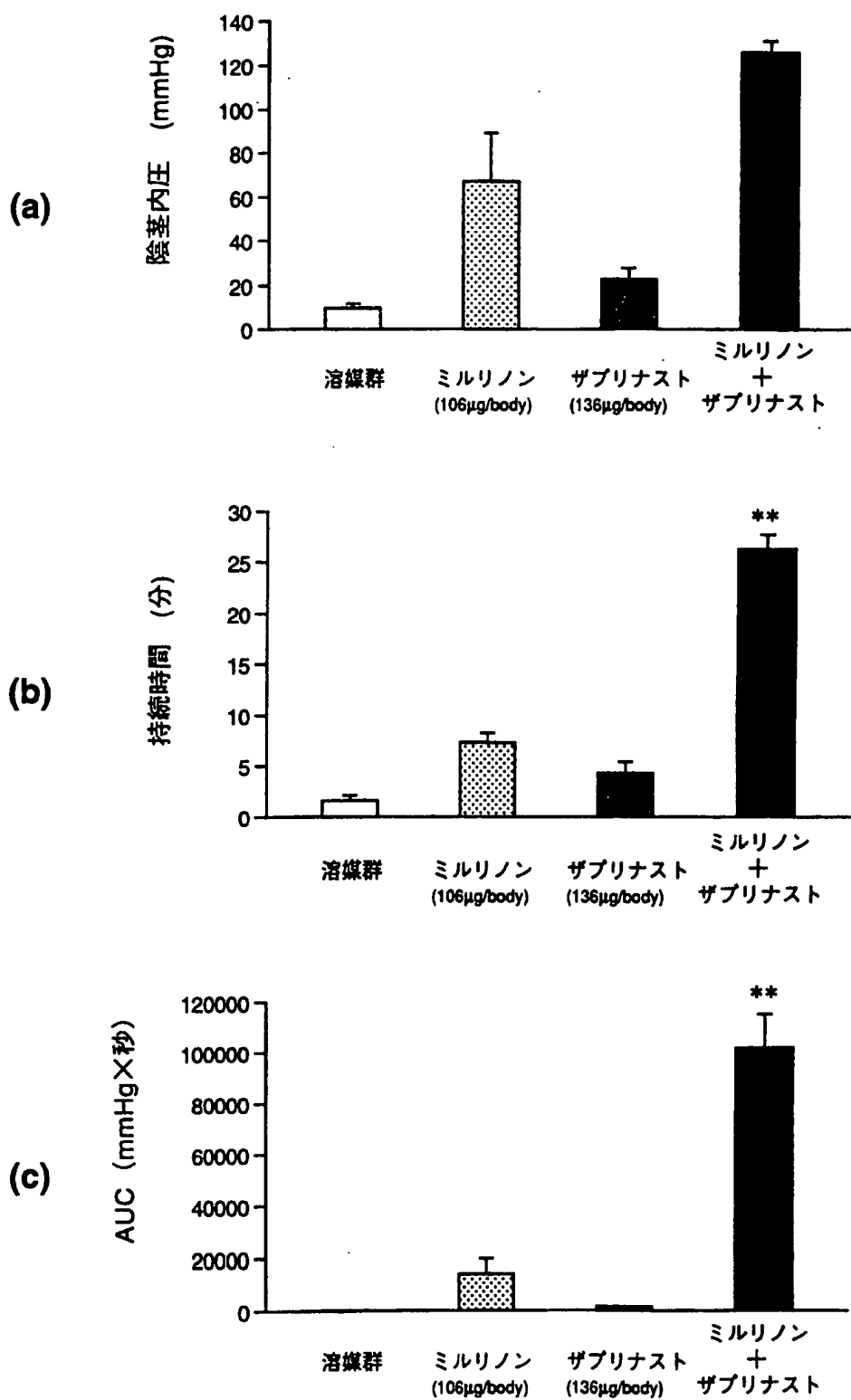


- 5 式中、R¹⁰及びR¹¹は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、C₁-4アルキル基、C₁-4アシルアミノ基、OR⁵、ここで、R⁵は、水素原子又はC₁-4アルキル基を示す、NHSO₂R⁹、ここで、R⁹は、水素原子、C₁-4アルキル基、又はハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基を示す、又はS(O)_m-R¹²、ここで、mは、0から2の整数を、R¹²は、C₁-4アルキル基を示す、
- 10 で表されるフェニル基である、請求の範囲第4～6項のいずれか1項記載の勃起不全治療薬。
8. Yが、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基である、請求の範囲第7項記載の勃起不全治療薬。
9. Arが、3-ピリジル基である、請求の範囲第5～8項のいずれか1項記載の勃起不全治療薬。
- 15 10. 式(I)で表される化合物が、4-プロモ-6-[3-(4-クロロフェニル)プロポキシ]-5-(3-ピリジルメチルアミノ)-3(2H)-ピリダジノン、4-プロモ-6-[3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロポキシ]-5-(3-ピリジルメチルアミノ)-3(2H)-ピリダジノン、
- 20 又は薬学的に許容し得るそれらの塩である、請求の範囲第1項記載の勃起不全治療薬。

第1図



第2図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/06693

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/ 50, A61K31/501 A61P 15/10//
C07D237/22, C07D401/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/ 50, A61K31/501 A61P 15/10,
C07D237/22, C07D401/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS, REGISTRY, MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO, 99/21558, A2 (VIVS, INC.), 06 May, 1999 (06.05.99), Claim 5; pages 11 to 12 (Family: none)	1-10
A	WO, 98/07430, A1 (EISAI CO., LTD.), 26 February, 1998 (26.02.98), Full text, & JP, 10-114657, A & EP, 920868, A1 & CN, 1225586, A	1-10
A	WO, 95/19969, A1 (NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES LTD.), 27 July, 1995 (27.07.95), Full text, & EP, 742211, A1 & CN, 1138852, A & JP, 07-252237, A & US, 5750523, A & US, 5856327, A	1-10
A	EP, 658555, A1 (NIHON NOYAKU CO.), 21 June, 1995 (21.06.95) & CN, 1109878, A & US, 5604226, A & JP, 07-224045, A	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
21 February, 2000 (21.02.00)

Date of mailing of the international search report
29 February, 2000 (29.02.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/50, A61K31/501 A61P 15/10//
C07D237/22, C07D401/12

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/50, A61K31/501 A61P 15/10,
C07D237/22, C07D401/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS, REGISTRY, MEDLINE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO, 99/21558, A2 (VIVS, INC.) 6.5月.1999 (06.05.99) 請求の範囲5、11頁~12頁参照。 (ファミリーなし)	1-10
A	WO, 98/07430, A1 (エーザイ株式会社) 26.2月.1998 (26.02.98) 全文献参照。 & JP, 10-114657, A & EP, 920868, A1 & CN, 1225586, A	1-10
A	WO, 95/19969, A1 (NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES LTD.) 27.7月.1995 (27.07.95)	1-10

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21.02.00

国際調査報告の発送日

29.02.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

横尾 俊一

4P

7822

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	全文献参照。 & EP, 742211, A1 & CN, 1138852, A & JP, 07-252237, A & US, 5750523, A & US, 5856327, A EP, 6 5 8 5 5 5, A 1 (NIHON NOYAKU CO.) 21. 6月. 1995 (21. 06. 95) & CN, 1109878, A & US, 5604226, A & JP, 07-224045, A	1 - 1 0